

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ ACT LIỀU DÀY TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN LAN RỘNG VÙNG KHÔNG CÓ KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN TẠI BỆNH VIỆN K TỪ 2015-2018

Đỗ Huyền Nga¹, Nguyễn Tiên Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá tỷ lệ đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ ACT liều dày trong điều trị bổ trợ trước ung thư vú giai đoạn lan rộng tại vùng không có khả năng phẫu thuật triệt căn.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng một nhóm không đối chứng, chọn mẫu toàn bộ các bệnh nhân

đủ tiêu chuẩn, cỡ mẫu gồm 32 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn lan rộng tại vùng không phẫu thuật triệt căn được ngay từ đầu và được điều trị tại khoa Nội 1 – Bệnh viện K từ tháng 7/2015 đến tháng 12/2018. **Kết quả:** Bệnh nhân có tuổi trung bình 50,4; Giai đoạn T4 chiếm 50%, N2 chiếm 65,6%; GPB: Ung thư biểu mô thể ống xâm lấn chiếm 68,8%; Nhóm bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ cao 40,6%; Nồng độ CA15-3 tăng cao ở 46,9%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 12,5%, chủ yếu đáp ứng một phần chiếm 75%; Phẫu thuật tiến hành trên 25 bệnh nhân (78,1%) sau hóa trị bổ trợ trước trong đó 18/25 ca phẫu thuật triệt căn; Độc tính: chủ yếu ở mức độ nhẹ 1-2, không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Hạ bạch cầu trung tính có sốt gặp ở 0,78% các lượt truyền, nôn độ 4 gặp 1 trường hợp và kiểm soát tốt khi vào viện. **Kết luận:** Kết quả nghiên

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: dhnga1@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 3.01.2020

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2020

Ngày duyệt bài: 28.2.2020

cứu kháng định phác đồ này cho hiệu quả điều trị cao, khả năng dung nạp tốt, hạn chế độc tính huyết học do có sự hỗ trợ của thuốc tăng bạch cầu dự phòng.

SUMMARY

EVALUATION EFFICIENCY OF NEOADJUVANT DENSE DOSE ACT REGIMEN IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER WITHOUT CURATIVE SURGERY AT HOSPITAL K SINCE 2015 TO 2018

Objectives: To evaluate the response rate and the number of side effects of dose dense ACT regimens in neoadjuvant therapy to locally advanced breast cancer where curative surgery is not available.

Subjects and methods: a retrospective study combined with a prospective study was performed on 32 locally advanced breast cancer patients who did not have curative surgery treated at Department of Internal Medicine 1 from 7/2015 to 12/2018. Results: Common age is 50.4; T4 stage accounted for 50%, N2 accounted for 65.6%; Pathology: Invasive ductal carcinoma accounted for 68.8%; The triple negative group accounted for 40.6%; CA15-3 concentration increased at 46.9%. The complete response rate reached 12.5%, partial response rate is 75%; The surgery was performed on 25 patients (78.1%) after neoadjuvant chemotherapy in which 18/25 curative surgeries; Toxicity: Mainly toxicity is mild with grade 1-2 and does not affect the treatment course. Lower neutrophil and fever accounted for 0.78% of transfusions, level 4 vomiting has 1 case and good control when hospitalized. **Conclusion:** The results confirm that this regimen has a high therapeutic effect, good tolerability and limited hematological toxicity due to the support of prophylactic leukocytosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2018, ung thư vú (UTV) có tỷ lệ mắc cao nhất và là nguyên nhân tử vong do ung thư hàng đầu ở nữ giới. Tại Việt Nam, năm 2018 có 15.229 trường hợp mới mắc và 6103 trường hợp tử vong do ung thư vú [1]. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong sàng lọc, phát hiện sớm, chẩn đoán và điều trị ung thư vú nhưng tỷ lệ bệnh nhân đến viện giai đoạn muộn vẫn còn cao và tiên lượng sống thêm của nhóm bệnh nhân này còn thấp [2].

Với nhóm bệnh nhân UTV giai đoạn lan rộng tại vùng (LRTV) không phẫu thuật triệt căn được ngay từ đầu, hóa trị bổ trợ trước hoặc hóa trị chuyển đổi được coi là sự lựa chọn tốt nhất với mục đích tối ưu hóa tỷ lệ đáp ứng, giảm giai đoạn bệnh và tiến tới khả năng phẫu thuật triệt căn cho người bệnh [2],[3].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy phác đồ ACT liều dày với sự hỗ trợ của thuốc kích thích phát triển dòng bạch cầu hạt (G-CSF; Granulocyte Colony Stimulating Factors) là phác đồ có thể thực hiện được, khả năng dung nạp

tốt, hiệu quả cao, cải thiện kết quả điều trị và đã được nghiên cứu trong nhiều thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn bổ trợ, giai đoạn bổ trợ trước trên thế giới và tại Việt Nam.

Tại Việt Nam, phác đồ ACT liều dày đã được đưa vào điều trị bổ trợ, bổ trợ trước ung thư vú từ năm 2014-2015. Tuy nhiên hiệu quả của phác đồ ACT liều dày trên nhóm bệnh nhân UTV giai đoạn LRTV không có khả năng phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu chưa được ghi nhận trong nghiên cứu nào. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu ghi nhận tỷ lệ đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu: 32 bệnh nhân UTV giai đoạn LRTV không phẫu thuật triệt căn được ngay từ đầu được điều trị tại Khoa Nội 1 từ năm 7/2015 đến 12/2018 (10 bệnh nhân hồi cứu và 22 bệnh nhân tiến cứu).

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi 18 – 65, giới nữ
- Đáp ứng đủ tiêu chuẩn UTV giai đoạn LRTV không có khả năng phẫu thuật triệt căn tại thời điểm chẩn đoán qua khám lâm sàng và phương tiện chẩn đoán hình ảnh.
- Được điều trị ít nhất 4 chu kỳ AC liều dày
- Bệnh nhân đồng ý điều trị phác đồ liều dày và chỉ trả thuốc G-CSF bước 1.
- Bệnh nhân không có chỉ định điều trị phổi hợp với thuốc điều trị đích (kháng Her2 neu) hoặc kháng VEGFR do không có bộc lộ quá mức Her2 hoặc không có điều kiện điều trị.
- Chức năng tổng máu thất trí (EF) bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh tiến triển trước khi kết thúc 4 chu kỳ AC liều dày.
- Bệnh nhân có bệnh phổi hợp nặng.
- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2. Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu kết hợp tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng một nhóm không đối chứng, chọn mẫu toàn bộ.

3. Quy trình nghiên cứu:

- 3.1. Xét nghiệm thường quy trước điều trị
 - 3.2. Phác đồ nghiên cứu ACT liều dày
 - Doxorubicin 60 mg/m² pha HTM 0,9%/HTN 5%TMC 10-15 phút ngày 1
 - Cyclophosphamid 600 mg/m² pha HTN 5% TMC 60-90 phút ngày 1
 - G-CSF 30 MUI tiêm dưới da từ ngày 3 x 5-9 ngày tùy mức độ giảm bạch cầu của bệnh nhân hoặc Pegfilgrastim 6 mg x 1 ống tiêm dưới da ngày 2 (sau kết thúc hóa trị 24h)
- Chu kỳ AC liều dày mỗi 2 tuần x 4 chu kỳ

Sau đó chuyển phác đồ
- Paclitaxel 175 mg/m² pha HTN 5%/HTM 0,9% truyền trong 2 giờ

Chu kỳ 2 tuần x 4 chu kỳ

3.3. Đánh giá đáp ứng sau 4 chu kỳ hoặc khi nghi bệnh tiến triển

3.4. Phẫu thuật

3.5. Phác đồ điều trị bổ trợ sau phẫu thuật: hóa trị, nội tiết, điều trị đích, xạ trị bổ trợ.

4. Đạo đức nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu đã được thông qua tại hội đồng thông qua đề cương cấp cơ sở Bệnh viện K năm 2018

- Các thông tin của người bệnh được bảo mật.

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

5. Phân tích và xử lý số liệu. Sử dụng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng UTV lan rộng

Đặc điểm lâm sàng		n (%)
Tuổi trung bình	50,4 (21-65 tuổi)	
cT	cTX	2 (6,3)
	cT1-2	6 (18,8)
	cT3	8 (25,0)
	cT4a	3 (9,4)
	cT4b	8 (25,0)
	cT4c	1 (3,1)

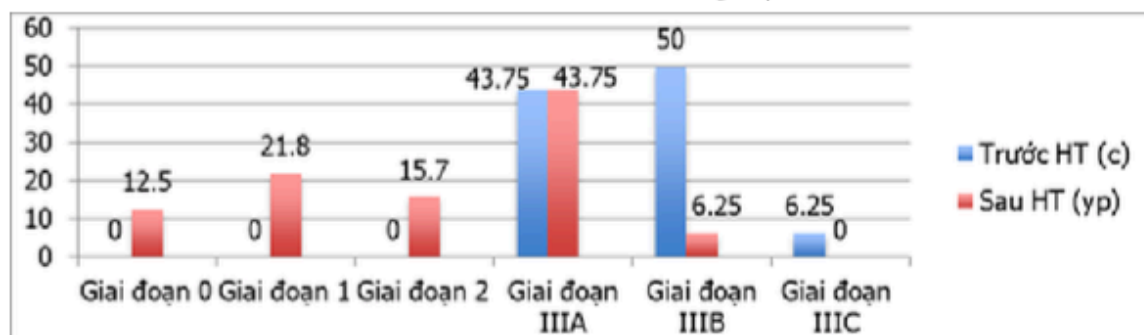
cN	cT4d	4 (12,5)
	cN0	2 (6,3)
	cN1	7 (21,9)
	cN2	21 (65,6)
	cN3ips	2 (6,3)

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là trẻ (50,4 tuổi); có 4 bệnh nhân (12,5%) ung thư vú thể viêm, 2 bệnh nhân có di căn hạch thượng đòn cùng bên tại thời điểm chẩn đoán.

Bảng 2: Một số đặc điểm cận lâm sàng UTV lan rộng

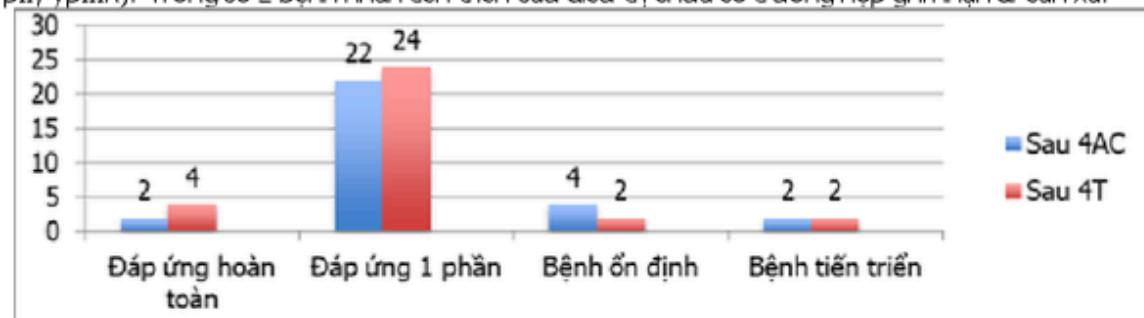
Đặc điểm Cận lâm sàng		n (%)
Giải phẫu bệnh lý	Tiểu thùy	8 (25,0)
	Thể ống	22 (68,8)
	Khác	2 (6,2)
Hóa mô miễn dịch	Luminal A	4 (12,5)
	Luminal B	5 (15,6)
	Her (+)	10 (31,3)
	Bộ ba âm tính	13 (40,6)
Nồng độ CEA	Cao	5 (15,6)
	Bình thường	27 (84,4)
Nồng độ CA15-3	Cao	15 (46,9)
	Bình thường	17 (53,1)

Nhận xét: Giải phẫu bệnh chủ yếu thuộc nhóm ung thư biểu mô thể ống xâm lấn (68,6%). Nhóm bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ cao nhất 40,6%. Nồng độ CA 15-3 cao gấp 46,9% các trường hợp.



Biểu đồ 1. Giai đoạn bệnh trước và sau hóa trị

Nhận xét: Sau điều trị có 19 bệnh nhân chuyển sang giai đoạn phẫu thuật triệt căn được (yp0, ypI, ypII, ypIIIA). Trong số 2 bệnh nhân tiến triển sau điều trị chưa có trường hợp ghi nhận di căn xa.



Biểu đồ 2. Đáp ứng sau hóa trị

Nhận xét: Chủ yếu bệnh đáp ứng 1 phần, có 4 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và kháng định trên giải phẫu bệnh sau mổ không còn tế bào ung thư.

Bảng 3. Tỷ lệ phẫu thuật UTV sau hóa trị hỗ trợ trước

Phẫu thuật		n	%
Không PT	Không đủ tiêu chuẩn PT	5	15,6
	Từ chối PT	2	6,2
Có PT	Triệt căn	18	56,3
	Triệu chứng	7	21,9
Tổng		32	100%

Nhận xét: Có 19 bệnh nhân chiếm 59,4%

Bảng 5. Tỷ lệ độc tính trên hệ tạo huyết (số chu kỳ điều trị)

Độc tính	Độ 0		Độ 1-2		Độ 3-4	
	n	%	n	%	n	%
Hạ BC	129	20,2	492	76,7	19	3,1
Hạ BC TT	250	39,1	375	58,6	15	2,3
Hạ BC TT có sốt	5/640 đợt truyền (0,78%)					
Thiếu máu	300	46,9	340	53,1	0	0
Hạ Tiểu cầu	500	78,1	140	21,9	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ hạ bạch cầu gặp 79,8%, chủ yếu độ 1-2 không gây ảnh hưởng phức đồ điều trị. Chỉ có 0,78% gặp hạ BC trung tính có sốt.

Bảng 6. Tỷ lệ độc tính ngoài hệ tạo huyết (số bệnh nhân)

Độc tính	Độ 0 (n/%)	Độ 1-2 (n/%)	Độ 3-4 (n/%)
Nôn-buồn nôn	5/15,6	26/81,3	1/3,1
Viêm miệng	25/78,1	7/21,9	0
Tiêu chảy	30/93,8	2/6,3	0
Phù ngoại vi	12/37,5	20/62,5	0
Mệt mỏi	3/9,4	29/90,6	0
RLTK ngoại vi	5/15,6	27/84,4	0
Tăng men gan	28/87,5	4/12,5	0
RLCN thần	32/100	0	0

Nhận xét: Các độc tính ngoài hệ tạo huyết thường gặp buồn nôn-nôn, mệt mỏi (90,6%), rối loạn thần kinh ngoại vi (84,4%).

IV. BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng UTV giai đoạn LRTV không phẫu thuật được

1.1. Tuổi. Tuổi trung bình bệnh nhân trong nghiên cứu này là 50,4 tuổi thấp nhất là 21 tuổi và cao nhất là 65 tuổi, tuổi trung bình cao hơn so với các nghiên cứu khác như của Phùng Thị Huyền (2017) tuổi trung bình là 49 tuổi [2] và R.Catane là 45 tuổi [4]

1.2. Giai đoạn bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 16 bệnh nhân có u nguyên phát lan rộng tại chỗ (T4) chiếm tỷ lệ 50%, trong đó có 4 bệnh nhân (12,5%) ung thư vú thể viêm. 65,6% bệnh nhân có di căn hạch vùng xếp giai đoạn

đạt được hiệu quả giảm khối u đủ tiêu chuẩn có thể phẫu thuật triệt căn, tuy nhiên có 1 bệnh nhân từ chối điều trị phẫu thuật.

Bảng 4. Sống thêm không triển triển bệnh và sống thêm toàn bộ tại các thời điểm

Thời điểm đánh giá	ST KTTB		ST TB	
	n	%	n	%
6 tháng	28	87,5	32	100
12 tháng	22	68,8	30	93,4
18 tháng	12	37,5	26	81,3
24 tháng	8	25	19	59,3

Nhận xét: tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ đạt lần lượt 25% và 59,3% tại thời điểm 24 tháng.

cN2 và đặc biệt có 2 bệnh nhân di căn hạch thượng đòn cùng bên được xác chẩn bằng tế bào học dương tính. Theo nghiên cứu của Minghao và cộng sự đánh giá về vai trò hóa trị hỗ trợ trước trong UTV lan rộng tại vùng, tỷ lệ bệnh nhân cT4 là 26,2%, di căn hạch nách cùng bên là 88,5% [5].

1.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng

Tỷ lệ bệnh nhân ung thư tiểu thùy trong nghiên cứu của chúng tôi là 25% cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể lý giải do thể tiểu thùy thường diễn tiến chậm trong thời gian dài trước khi bệnh nhân được chẩn đoán và người bệnh thường chủ quan và chẩn đoán ở giai đoạn đã muộn [6].

Hai chất chỉ điểm u thường được sử dụng trên lâm sàng đánh giá trước trong và sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ CEA cao trước điều trị chỉ chiếm 15,6% và tỷ lệ CA15-3 cao chiếm 46,9%. Hai chất chỉ điểm u CEA và CA15-3 có thể có độ nhạy không cao trong UTV giai đoạn LRTV, tuy nhiên phối hợp cả 2 chất chỉ điểm có thể giúp tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong theo dõi điều trị.

2. Kết quả điều trị

2.1. Thay đổi giai đoạn sau điều trị

Mục đích hóa trị hỗ trợ trong UTV giai đoạn LRTV là làm giảm kích thước và giai đoạn khối u, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật hoặc "hóa trị chuyển đổi" giúp giảm giai đoạn khối u từ

không phẫu thuật được thành phẫu thuật được.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 16 bệnh nhân (50%) chuyển sang giai đoạn yp0, yp1, ypII và 3 bệnh nhân chuyển giai đoạn ypIIIA có khả năng phẫu thuật triệt căn sau hóa trị. Có 2 bệnh nhân tiến triển sau hóa trị tân bổ trợ 4AC liều dày, tuy nhiên tại thời điểm kết thúc 4T, không có trường hợp nào được ghi nhận tiến triển sang giai đoạn di căn xa. 4 trường hợp đáp ứng hoàn toàn với hóa trị bổ trợ trước trên lâm sàng, tuy nhiên chỉ có 3 bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn do 1 bệnh nhân từ chối tiếp tục hóa trị và cả 3 bệnh nhân này đều được khẳng định bằng giải phẫu bệnh sau mổ vú không còn tế bào ung thư và hạch nách không có di căn ung thư. Không có bệnh nhân nào trong 3 bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn do bệnh nhân không được đánh dấu bằng định vị kim dây vị trí u nguyên phát trước phẫu thuật.

2.2. Đánh giá đáp ứng sau điều trị ACT liều dày. Trong nghiên cứu này, có 4 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (12,5%), trong đó 3 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về giải phẫu bệnh. Nghiên cứu R.Catane và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với phác đồ ACT liều dày tân bổ trợ là 18%[4], tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do giai đoạn bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu này bao gồm cả nhóm bệnh nhân giai đoạn sớm hơn hóa trị bổ trợ trước với mục đích tiến hành phẫu thuật bảo tồn. Lần lượt tỷ lệ đáp ứng một phần trong nghiên cứu của chúng tôi là 75% tương tự như ghi nhận của R.Catane là 72%, nhóm không có đáp ứng sau đủ 8 chu kỳ là 12,5%, nghiên cứu của Catane là 10%[4].

2.3. Phẫu thuật sau hóa trị bổ trợ trước

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 20 bệnh nhân (62,5%) đã được chuyển đổi thành công sang nhóm có thể phẫu thuật triệt căn được, tuy nhiên do 2 bệnh nhân từ chối nên chỉ còn 18 bệnh nhân (56,3%) được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi. Có 21,9% bệnh nhân vẫn được tiến hành phẫu thuật nhưng chỉ là phẫu thuật mang tính chất triệu chứng.

Đối với nghiên cứu của R.Catane trên 53 bệnh nhân UTV được hóa trị bổ trợ trước, chỉ có 8 bệnh nhân thuộc nhóm không phẫu được ngay từ đầu, sau hóa trị bổ trợ trước 80% bệnh nhân được phẫu thuật lấy u bảo tồn tuyến vú[4].

2.4. Sống thêm tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 18 tháng và 24 tháng

Tại các thời điểm đánh giá 6 tháng, 12 tháng và 18 tháng, tỷ lệ STKTTB và STTT lần lượt và 87,5%; 68,8%; 37,5%; 25% và 100%; 93,4%;

81,3%; 59,3%.

Theo ghi nhận nghiên cứu của R.Catane và cộng sự, tỷ lệ sống thêm không tái phát và sống thêm không di căn xa > 1 năm của các bệnh nhân UTV giai đoạn LRTV được phẫu thuật đạt tỷ lệ là 91,8% và 87,8%, tại thời điểm 2 năm là 44,8 và 31%, sau 3 năm chỉ còn 12,5 và 25%.

3. Khả năng dung nạp phác đồ

3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính trên hệ tạo huyết phác đồ ACT liều dày thấp hơn so với phác đồ AC chu kỳ 3 tuần do bệnh nhân được tiêm thuốc tăng bạch cầu dự phòng bước 1 ngay từ khi bắt đầu hóa trị. Hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính gặp chủ yếu trong giai đoạn điều trị 4T do giai đoạn này không còn tiêm thuốc tăng bạch cầu dự phòng. Chỉ có 5 lượt điều trị có xuất hiện hạ bạch cầu có biến chứng sốt (chiếm <1%) tương đương với nghiên cứu của Minhao Wang và cộng sự [5]. Các độc tính hệ tạo huyết phần lớn ở mức độ nhẹ, hồi phục được và không làm ảnh hưởng đến phác đồ điều trị của người bệnh.

3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Phác đồ AC được khuyến cáo là phác đồ có nguy cơ nôn và buồn nôn rất cao. Tuy mọi bệnh nhân được sử dụng phác đồ chống nôn bậc 2 hoặc 3 phối hợp 3 thuốc (5HT3, dexamethasone và diazepam)[7] vẫn có 81,3% bệnh nhân có độc tính nôn độ 1-2, có 2 bệnh nhân phải vào viện truyền dịch chống nôn sau hóa trị do độc tính nôn độ 3-4. Minhao Wang cũng ghi nhận 1/53 bệnh nhân có biến chứng nôn độ 4 [5].

Triệu chứng tê bì thần kinh ngoại vi là tác dụng phụ khá thường gặp với phác đồ Paclitaxel, tuy nhiên do bệnh nhân chỉ truyền 4 chu kỳ nên phần lớn độc tính ở mức nhẹ 1-2 chiếm 84,4% và hồi phục được sau ngừng truyền Paclitaxel.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu khẳng định phác đồ ACT liều dày trong điều trị bổ trợ, bổ trợ trước cho bệnh nhân UTV giai đoạn sớm và giai đoạn LRTV cho hiệu quả điều trị cao, khả năng dung nạp tốt hạn chế độc tính huyết học do có sự hỗ trợ của thuốc tăng bạch cầu dự phòng.

KHUYẾN NGHỊ

Nên có sự hỗ trợ để 100% bệnh nhân được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng cho phác đồ ACT liều dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan (2018)**. Global Cancer Observatory. <<http://gco.iarc.fr/>>, accessed: 02/25/2020.
2. **Phùng Thị Huyền (2016)**, Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung

- thư vụ giai đoạn II, III, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. **General principles** of neoadjuvant management of breast cancer. <[https:// www.uptodate.com/ contents/general-principles-of-neoadjuvant-management- of-breast-cancer](https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-neoadjuvant-management-of-breast-cancer)>.
 4. **R. Catane and B.Kauffman (2010)**. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, **23(16)**, 807–10.
 5. **Wang M., Hou L., Chen M., et al. (2017)**. Neoadjuvant Chemotherapy Creates Surgery Opportunities For Inoperable Locally Advanced Breast Cancer. *Sci Rep*, **7(1)**, 44673.
 6. **Pierga J.-Y., Mouret E., Laurence V., et al. (2003)**. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *European Journal of Cancer*, **39(8)**, 1089–1096.
 7. **Ustaalioglu B.B.O., Gumus M., Bilici A., et al. (2010)**. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a single center experience. *Med Oncol*, **27(2)**, 454–458.